

TRABAJOS ORIGINALES ORIGINALS WORKS

Monitoreo de vancomicina administrada intraventricularmente en lactantes durante el tratamiento de ventriculitis

Monitoring of intraventricularly administered vancomycin in infants in the treatment of ventriculitis

BORONAT A¹, VÁZQUEZ M¹, OLANO I¹, COSTA G², NEGROTTA A², FAGIOLINO P¹ Y WILSON E²

¹ Departamento de Farmacia. Facultad de Química. General Flores 2124. Montevideo 11800, Uruguay. E-mail: mvazquez@fq.edu.uy

² Departamento de Neurocirugía. Instituto de Neurología. Facultad de Medicina. Hospital Universitario. Montevideo, Uruguay.

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue establecer pautas para el monitoreo de Vancomicina cuando la misma es administrada intraventricularmente en lactantes.

En este estudio se incluyeron once pacientes con derivaciones ventrículo-peritoneal. Todos los pacientes recibieron una dosis de Vancomicina intraventricular (IVT). Las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron analizadas y se calcularon los parámetros farmacocinéticos: constante de velocidad de eliminación (k_e) y volumen de distribución (Vd) para poder llevar a cabo un ajuste posológico. Las medias referidas al Vd y a la semivida de eliminación para estos pacientes fueron de 244(\pm 162) mL y 37.1(\pm 23.3) horas respectivamente.

En algunos pacientes se observó una gran variabilidad en el Vd. Este cambio en Vd se correlacionó con problemas en el tamaño ventricular o con ventrículos septados. En todos los casos, se propuso una nueva dosis de acuerdo a los parámetros calculados.

Debido a variaciones en el sistema a lo largo de la terapia, se propuso un protocolo para la recolección de muestras de LCR de forma tal de individualizar la dosis de Vancomicina con los parámetros farmacocinéticos obtenidos.

PALABRAS CLAVE: Vancomicina-líquido cefalorraquídeo-farmacocinética-ventriculitis.

ABSTRACT

The objective of this study was to establish guidelines for the monitoring of intraventricularly administered Vancomycin in infants.

Eleven patients with ventriculo-peritoneal shunts who developed ventriculitis were included in the study. All patients were given an intraventricular (IVT) dose of Vancomycin. Cerebrospinal fluid (CSF) samples were analysed and pharmacokinetic parameters: elimination rate constant (k_e) and distribution volume (Vd) were calculated in order to adjust the dose. Mean values of Vd and elimination half-life for these patients were 244 (\pm 162) mL and 37.1 (\pm 23.3) hours respectively.

A great variability in the Vd was observed in some patients. This change in Vd correlates with problems in the ventricle size or with septated ventricles. In all cases a new dose was suggested according to the calculated parameters.

Due to variations in the system throughout therapy, a protocol for CSF samples collection was proposed in order to individualise Vancomycin dosage according to pharmacokinetic parameters.

KEYWORDS: Vancomycin-cerebrospinal fluid-pharmacokinetics-ventriculitis.

INTRODUCCIÓN

Los microorganismos infectantes más comúnmente aislados en ventriculitis son las especies de *Stafilococo* (principalmente *Stafilococo* coagulasa-negativo). En la mayoría de los casos, el microorganismo es introducido durante el procedimiento quirúrgico y la Vancomicina es la droga de elección. Este antibiótico tiene muy mala penetración al líquido cefalorraquídeo (LCR) cuando su administración es sistémica^{1,2} aún con meninges inflamadas. Además, en el caso de ventriculitis la misma no se asocia con una respuesta inflamatoria y este hecho puede agravar el éxito de la terapia.

En varios estudios realizados por diferentes investigadores^{1,3,4} la administración de este antibiótico fue realizada por vía intravenosa y a altas dosis (60 mg/kg/día) y los valores obtenidos en LCR no fueron adecuados para tratar la ventriculitis.

Si bien existe controversia sobre la administración intraventricular (IVT) de Vancomicina, si después de transcurridas 48 horas de terapia sistémica los cultivos de LCR permanecen positivos, se debería realizar una administración directa del fármaco en los ventrículos para la erradicación de la infección. Por lo tanto, en estos casos está pautado por varios autores^{1,3,5,6,7,8,9,10} una terapia combinada (IV e IVT), utilizando la terapia IV para evitar una infección sistémica.

Algunos investigadores han referenciado una administración de Vancomicina directamente a los ventrículos en pacientes pediátricos, pero sólo unos pocos estudios^{5,6} han medido las concentraciones de Vancomicina en LCR y determinado los parámetros farmacocinéticos.

Debido a la potencial toxicidad asociada con concentraciones altas de Vancomicina en LCR o la falla terapéutica relacionada con bajas concentraciones de la misma^{5,10}, la dosis IVT de Vancomicina tendría que ser calculada de acuerdo a los parámetros individualizados: constante de velocidad de eliminación (k_e) y volumen de distribución (V_d). Ya que estos parámetros pueden cambiar durante el tratamiento, esto inevitablemente nos conduce a un cambio en la dosis.

Pero el ajuste posológico de Vancomicina requiere entender las condiciones que pueden

INTRODUCTION

Staphylococcal species (mainly coagulase-negative staphylococci) are the most common infecting organisms in shunt-related ventriculitis. In most cases the organism is introduced during surgical procedure and Vancomycin is the drug of choice. Penetration of this antibiotic into cerebrospinal fluid (CSF) when given intravenously is very poor^{1,2} even with inflamed meninges. Moreover, ventriculitis is not associated with an inflammatory response and this fact may worsen therapy success.

In several studies conducted by different researchers^{1,3,4} this antibiotic was given intravenously and at high doses (60 mg/kg/day) and the values obtained in CSF, as they reported, were not adequate to treat ventriculitis.

Although there is controversy about intraventricular (IVT) administration of Vancomycin, a direct administration of the drug into the ventricles may be required to successfully eradicate the infection if after 48 hours of systemic therapy CSF cultures remain positive. So, as reported by several authors^{1,3,5,6,7,8,9,10}, a combined therapy (IV and IVT) is preferred in these cases. IV Vancomycin is used in order to avoid systemic infection.

Some investigators have reported a direct administration of Vancomycin into CSF in paediatric patients, but only a few studies^{5,6} have measured CSF concentrations and determined the pharmacokinetic parameters.

Because of the potential toxicity associated with high CSF concentrations of Vancomycin or therapy failure with low CSF Vancomycin levels^{5,10}, IVT dose should be adjusted according to individualised pharmacokinetic parameters: elimination rate constant (k_e) and distribution volume (V_d). As these parameters may change during the treatment, this could lead to a change in dose.

But adjustments of Vancomycin dosing require an understanding of conditions that may alter V_d and drug clearance.

Under normal conditions, drug clearance from CSF is accomplished via cells of the arachnoid villi but in hydrocephalus sometimes CSF removal across the arachnoid villi is compromised and a ventriculo-peritoneal shunt is placed^{11,12}. During this procedure patients

estar alterando el Vd y el aclaramiento del fármaco.

En condiciones normales, la depuración del fármaco se realiza vía vellosidades aracnoideas pero muchas veces en hidrocefalia la remoción a través de las vellosidades aracnoideas está comprometida y se debe realizar una derivación ventrículo-peritoneal ^{11,12}. Durante este procedimiento los pacientes pueden infectarse y si así ocurre, se remueve todo el sistema y se coloca un drenaje ventricular externo (DVE), el cual facilita la depuración del fármaco desde el LCR.

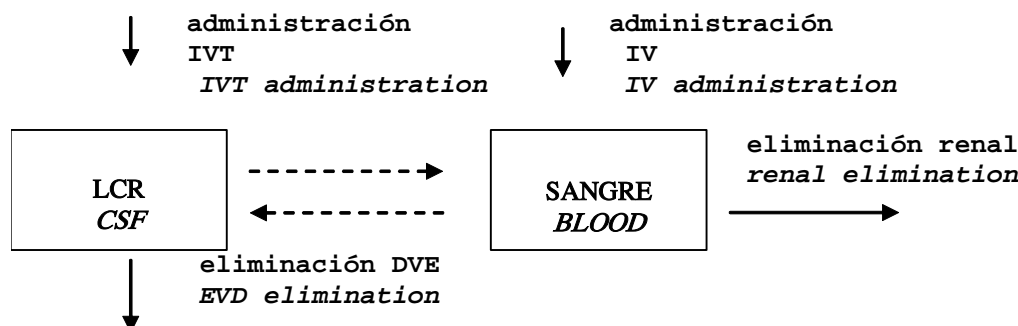
Esquemáticamente, la situación puede ser representada como se muestra en la Figura 1.

can be infected, so the whole shunt is removed and an external ventricular drainage (EVD) is used. Under these conditions, EVD may facilitate drug clearance from CSF.

Schematically, the situation can be represented as shown in Figure 1.

FIGURA 1. Modelo asumido para la administración IV e IVT de Vancomicina.
Las flechas punteadas representan pobre acceso de la droga dentro o fuera del compartimiento de LCR.

FIGURE 1. Model assumed for IV and IVT Vancomycin administration.
The dotted arrows represent poor access of the drug in or out the CSF compartment.



Muchos factores pueden afectar la depuración de Vancomicina desde el LCR. La cantidad drenada está afectada por la posición del paciente y la bolsa colectora. La elevación de la bolsa reduce la cantidad drenada, por lo tanto el manejo de la misma puede ser crítico.

Otro hecho a tomar en consideración es el Vd. Varios autores ^{1,5} asumieron que el Vd aparente representaba el volumen real de LCR o el volumen ventricular ¹⁰. Esto no es cierto. El Vd es un volumen hipotético de agua y no tiene una expresión anatómica real ya que representa un factor de proporcionalidad entre la cantidad de droga en el organismo y la concentración en el compartimiento muestra-

Different factors can affect the clearance of Vancomycin from CSF. The amount of drainage is affected by the position of the patient and of the collecting bag. Elevation of the collecting bag reduces the amount of drainage. So careful management of this bag may be critical.

Another fact to be taken into account is Vd. Some authors ^{1,5} assumed that the apparent Vd represented the real CSF volume or the ventricular volume ¹⁰. This is not true. The Vd is a hypothetical volume of water and it does not have a real anatomical expression as it represents a proportion factor between the amount of drug in the body and the concentration in the compartment that is analysed.

do. Por lo tanto los ajustes posológicos no deben basarse en el volumen ventricular o del LCR.

El significado de k_e responde a considerar que la cinética de salida de Vancomicina del LCR es un proceso de primer orden calculándose la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) como $0.693/k_e$. Pero se debe prestar especial atención a este hecho, ya que es probable que el proceso real de salida en estos pacientes no sea de primer orden ya que el flujo de salida incluye soluto (Vancomicina) y solvente (LCR), pero éste último siempre se está originando de los plexos coroideos (85%) y del parénquima del cerebro, por lo tanto la pérdida neta es de soluto (la droga). Esto implica que el concepto cinético de $t_{1/2}$ podría ser aplicado para expresar la permanencia de droga en el compartimento.

Albergando todos estos conceptos, el propósito de este estudio fue diseñar un protocolo para el correcto monitoreo de muestras de Vancomicina en LCR cuando la misma era administrada directamente a los ventrículos.

MÉTODOS Y PACIENTES

11 pacientes (edad entre 2 y 9 meses) con hidrocefalia y derivación ventrículo-peritoneal fueron incluidos en este estudio de dos años de duración. Los pacientes se infectaron durante el procedimiento quirúrgico.

La derivación fue realizada en el Hospital Universitario. Una vez que se diagnostica la infección, se retira la derivación interna y se coloca un drenaje externo desde los ventrículos.

7 de los pacientes presentaban *Stafilococo* coagulasa negativo, dos de estos pacientes se infectaron con *Stafilococo aureus* meticilino resistente después de la erradicación del *Stafilococo* coagulasa-negativo. Uno de los pacientes presentaba *Stafilococo aureus* desde el comienzo, y en tres pacientes no se aisló microorganismo pero se les diagnosticó infección. El diagnóstico de ventriculitis en estos tres pacientes se estableció ante la presencia de síntomas neurológicos, fiebre y por estudio citoquímico del LCR.

Los pacientes recibieron una dosis empírica IVT de 10 o 20 mg de Vancomicina. Asi-

So dosage adjustments cannot be based on ventricular or CSF volumes.

The meaning of k_e comes from considering the output kinetics of Vancomycin from CSF a first-order process and the elimination half-life ($t_{1/2}$) is calculated as $0.693/k_e$. But special consideration must be given to this fact, as the real output process in these patients is probably not a first-order process. The output flow involves solute (Vancomycin) and solvent (CSF) but the latter is always originating from the choroid plexuses (85%) and brain parenchyma, so the net loss is of solute (the drug). Therefore, the kinetic concept of $t_{1/2}$ could be applied to express the permanence of drug in this compartment.

Bearing all these concepts in mind, the purpose of this study was to design a protocol for the correct monitoring of CSF samples when Vancomycin is given directly into the ventricles.

METHODS AND PATIENTS

Eleven patients (ages ranged from 2 to 9 months) with hydrocephalus and ventriculoperitoneal shunts who were infected during the surgical procedure were included in a two-year study.

The initial shunt placements were done at the University Hospital. Once the infection was diagnosed, the whole shunt was removed and an external ventricular drainage was placed.

Seven patients had coagulase-negative *Staphylococcus*, two of these patients were infected with a methicillin-resistant *S.aureus* after eradication of their coagulase-negative *Staphylococcus*. One patient had *S.aureus* from the beginning and in three patients no organism was isolated but a diagnosis of shunt infection was made. This diagnosis was based on neurological symptoms, fever and abnormal CSF biochemistry.

An initial empirical IVT dose of 10 or 20 mg of Vancomycin was given.

Intravenous Vancomycin therapy was also combined (20 mg/kg/day), but no plasma samples were obtained since veinpuncture was difficult in these patients.

The contribution of the IV administration for the calculations of the parameters could

mismo estaban recibiendo Vancomicina vía sistémica (20 mg/kg/día) pero no se extrajeron muestras sanguíneas ya que los pacientes eran de difícil punción.

Estas dosis por IV darían concentraciones en LCR despreciables que caerían dentro del error del procedimiento analítico y que no afectarían los parámetros calculados.

La bolsa colectora sólo fue manipulada por neurocirujanos.

Las muestras de LCR fueron obtenidas desde el sistema de drenaje a la 1, 12 y 24 horas o 48 horas en algunos casos pos administración IVT.

Las concentraciones en LCR fueron medidas por inmunofluorescencia de luz polarizada (FPIA, TDx Laboratorios Abbott). k_e fue calculada como la pendiente de signo opuesto de la regresión lineal del logaritmo natural de la concentración versus el tiempo y la $t_{1/2}$ fue determinada como:

$$t_{1/2} = 0.693/k_e$$

Vd fue calculado de la siguiente forma:

$$Vd = \text{dosis} / Co - Ct$$

Donde Co es la concentración extrapolada a tiempo cero (administración de la droga) y Ct es la concentración valle de la dosis previa. Ct es cero antes de la primera dosis.

El ajuste de dosis fue realizado usando los parámetros farmacocinéticos como sigue:

$$D/T = k_e \times Vd \times C_{ss}$$

Siendo C_{ss} la concentración media en estado estacionario deseada, T el intervalo de administración y D la dosis.

Ya que el espacio subaracnoideo y el cerebro son regiones con bajas defensas, se trata de lograr concentraciones valle de Vancomicina de 10 mg/L, que son aproximadamente 10 veces la concentración inhibitoria mínima (CIM) para la mayoría de los *Stafilococos*⁵. Se podría desear obtener concentraciones más altas si hay una falta de respuesta clínica. Sin embargo, las concentraciones no tendrían que exceder en gran extensión el valor de 10 mg/L de forma tal de evitar toxicidad en el sistema nervioso central (SNC). Por este motivo la

be considered meaningless and within the error of the analytical procedure.

The collecting bag was only manipulated by neurosurgeons.

CSF samples were obtained from the ventricular drainage 1, 12 and 24 or 48 (in some cases) hours post-IVT dosing.

CSF concentrations were measured by fluorescence polarisation immunoassay (FPIA, TDx Abbott Laboratories).

k_e was calculated as the opposite sign slope of the natural log concentration versus time linear regression and $t_{1/2}$ was determined as:

$$t_{1/2} = 0.693/k_e$$

Vd was calculated as follows:

$$Vd = \text{dose} / Co - Ct$$

Where Co is the extrapolated concentration at time zero (drug administration) and Ct is the trough concentration of the previous dose. Ct was zero before the first dose.

The dose adjustment was performed using the pharmacokinetic parameters as follows:

$$D/T = k_e \times Vd \times C_{ss}$$

being C_{ss} the desired mean concentration at steady state, T the administration interval and D the dose.

We tried to achieve Vancomycin CSF concentrations above 10 mg/L, since this value is approximately ten times the minimum inhibitory concentration (MIC) for most *staphylococcus*⁵, taking into account that the subarachnoid space and brain tissue are regions with ineffective host defence. Higher concentrations could be desirable if there is a lack of clinical response. However, drug concentrations should not be far above 10 mg/L in order to avoid toxicity in the central nervous system (CNS). For this reason dose and T were adjusted to obtain low peak-trough oscillations and avoid frequent administration. Usually, administration intervals of 24 and 48 hours were used.

Calculation of pharmacokinetic parameters was carried out after the initial dose. During treatment the system was tested only through trough values. This follow-up showed in some

dosis y el intervalo de administración fueron ajustados de forma tal de no obtener grandes oscilaciones pico-valle y evitar una administración frecuente. Usualmente los intervalos de administración usados fueron de 24 y 48 horas.

El cálculo de los parámetros farmacocinéticos fue realizado después de la primera dosis. Durante el tratamiento el sistema fue chequeado sólo con valores de valle. Este seguimiento mostró en algunos casos concentraciones de valle no esperadas y esto pudo significar un cambio en el sistema. Por lo tanto los parámetros fueron recalculados de acuerdo al protocolo (Figura 2) diseñado por nuestro Servicio de Monitoreo y se propuso una nueva dosis.

cases unexpected trough concentrations and this could mean a change in the system. So the parameters were recalculated according to the protocol (Figure 2) designed by our Monitoring Service and the dose re-adjusted consequently.

FIGURA 2. Protocolo de extracción de muestras de LCR, parámetros farmacocinéticos y la dosis propuesta por nuestro servicio.

FIGURE 2. CSF samples schedule, pharmacokinetic data and the dose proposed by our service.

PROTOCOLO PARA EL MONITOREO DE VANCOMICINA ADMINISTRADA INTRAVENTRICULARMENTE
PROTOCOL FOR THE MONITORING OF INTRAVENTRICULARLY ADMINISTERED VANCOMYCIN

Servicio *Service*
 Nombre *Name*
 Número de registro *Registration number*
 Edad *Age* Peso *Weight*
 Médico solicitante *Physician treatment*

TRATAMIENTO
TREATMENT

Dosis *Dose* Fecha y hora *Date and hour*
 Estudios bacteriológicos *Bacteriological studies*
 Estado clínico *Clinical state*

MUESTRAS
SAMPLES COLLECTION

Muestra de LCR: previa a la dosis IVT *CSF Sample: prior to IVT dosing*
 Muestra de LCR: 12 horas pos dosis IVT *CSF Sample: 12 hours post-IVT dosing*
 Muestra de LCR: 24 horas pos dosis IVT *CSF Sample: 24 hours post-IVT dosing*

RESULTADOS
RESULTS

Concentración de valle *Trough sample concentration* mg/L
 Concentración 12 horas *First sample concentration* mg/L
 Concentración 24 horas *Second sample concentration* mg/L
 t_{1/2} (h)
 V_d (mL)

Nueva dosis *New dose:*
 Otros comentarios *Other comments:*

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro Hospital Universitario y se recibió consentimiento por escrito por parte de los padres de los pacientes.

Ethical approval for the study was obtained from the Ethical Committee of our University Hospital and a written consent was signed by the parents.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La dosis empírica inicial usada (10 o 20 mg) rindieron concentraciones en LCR muy por encima de 10 mg/L. Niveles de Vancomicina obtenidos una hora después de la administración IVT fueron muy altos (150 mg/L en un paciente). Debido a esto, la terapia se siguió con dosis más bajas de mantenimiento. Además, estas concentraciones de Vancomicina obtenidas una hora posterior a la administración no se ajustaron a una caída monoexponencial, considerando las muestras extraídas a las 11 y 23 horas siguientes. Probablemente una hora posterior a la administración no sea suficiente para que se haya completado la distribución del fármaco en LCR, por lo tanto este tiempo de muestreo no fue considerado para nuestros cálculos y fue retirado del protocolo. Si bien este punto de concentración ha sido utilizado por otros autores⁵ el cálculo de k_e podría estar contaminado por la fase de distribución y ser erróneo.

Los parámetros farmacocinéticos para los 11 lactantes son mostrados en la Tabla 1.

RESULTS AND DISCUSSION

The initial empirical dosage used (10 or 20 mg) produced CSF concentrations far above 10 mg/L. Peak CSF levels (obtained 1 hour post-IVT dose) were very high in some cases (150 mg/L in one patient). For this reason, the therapy was followed with lower maintenance doses. Besides, high Vancomycin concentrations obtained one hour after dosing did not fit a monoexponential decline considering samples taken 11 and 23 hours later. Probably one hour after dosing is not enough time to accomplish drug distribution throughout CSF, so this sampling time was not considered for our calculations and was taken out of the protocol. Although some authors⁵ have used this sampling time, the calculation of k_e possibly contaminated with the distribution phase could lead to a wrong result.

The pharmacokinetic parameters for the eleven infants are shown in Table 1.

TABLA 1: parámetros farmacocinéticos en LCR.**TABLE 1:** CSF pharmacokinetic parameters.

Paciente <i>Patient</i>	Edad (meses) <i>Age</i> (months)	k_e (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	Vd (mL)
1	2	0,009	77,0	400
		0,009	77,0	600
		0,013	53,3	363
		0,012	57,7	625
		0,013	53,3	512
2	4	0,060	11,5	119
		0,070	9,9	28
3	4	0,078	8,9	75
		0,082	8,4	55
4	3	0,016	43,3	155
5	9	0,021	33,0	350
6	9	0,017	39,6	340
7	2	0,016	43,2	440
8	3	0,035	19,8	119
		0,041	16,8	83
		0,032	21,3	373
8*	5	0,018	38,8	224
9	2	0,011	63,0	614
		0,007	101,0	329
9*	4	0,065	10,7	12
10	2	0,018	37,0	75
		0,005	140,0	289
		0,026	26,8	13
11	6	0,030	22,0	220

k_e constante de velocidad de eliminación

$t_{1/2}$ semivida de eliminación

Vd volumen de distribución

* Infección en LCR con nuevo microorganismo

k_e elimination rate constant

$t_{1/2}$ elimination half life

Vd distribution volume

* CSF infection with a new organism

Los valores medios (\pm desviación estándar) de Vd y de $t_{1/2}$ para estos pacientes fueron 244 (\pm 162) mL y 37.1(\pm 23.3)h respectivamente. Estos parámetros concuerdan con algunos valores hallados en la bibliografía ⁵. El valor medio de Vd es más alto que el volumen de LCR referenciado para lactantes (50 \pm 10 mL) o niños pequeños (80 \pm 20 mL)⁵, lo que refleja una mayor captación que el volumen físico que ocupa el LCR.

El paciente 2 mostró una gran variabilidad en el Vd calculado después de la dosis inicial (119 mL) y el calculado dos días después (28 mL). Una tomografía computada en este paciente reveló ventrículos septados. También se observaron cambios importantes en el Vd en los pacientes 8,9 y 10. Esto otra vez se correlaciona con problemas en el tamaño ventricular o ventrículos septados. Por lo tanto,

Mean (\pm standard deviation) of Vd and $t_{1/2}$ for these patients were 244 (\pm 162) mL and 37.1 (\pm 23.3) h respectively. These parameters are in agreement with some values found in the literature ⁵. The mean Vd is higher than the CSF volume reported in infants (50 \pm 10 mL) or in younger children (80 \pm 20 mL) ⁵ expressing more than the physical volume of the CSF.

Patient 2 shows a great variability in the Vd calculated after the initial dose (119mL) and the calculated 2 days later (28 mL). A computed tomography in this patient showed septated ventricles. Important changes in Vd were also observed in patients 8, 9 and 10. This again correlates with problems in the ventricles size or with septated ventricles. So this parameter could be extremely useful to show a change in the CNS.

este parámetro podría ser de gran utilidad para mostrar cambios en el SNC.

En 8 pacientes se logró una remisión completa de la infección, no apareciendo recaídas en los dos años de estudio. Dos pacientes se infectaron con *S.aureus* meticilino resistente después de la aparente erradicación de la infección por *S.epidermidis*. Un paciente falleció, pero su muerte no fue atribuida sólo a su infección.

Los ajustes posológicos fueron realizados usando los parámetros individuales y en muchos casos se requirieron dosis de 5 mg por día o 5 mg cada 48 horas.

La terapia con Vancomicina se continuó hasta que los cultivos de LCR mostraron erradicación de la infección o hubo una mejoría en el estudio citoquímico. La duración de la terapia fue de 10 a 20 días en nuestros pacientes, salvo en los pacientes 8 y 9 en los cuales el tratamiento fue más largo debido a infección con nuevo microorganismo.

CONCLUSIONES

Debido a la gran variabilidad inter e intra-individual, no se puede confiar en dosis empíricas de Vancomicina, por lo tanto el ajuste debe ser individualizado siguiendo las concentraciones de Vancomicina en LCR.

Nuestra propuesta es iniciar el tratamiento con dosis IVT no mayores a 5 mg para lactantes y usar muestras 12 y 24 o 48 horas pos dosis para realizar el correspondiente ajuste posológico tomando en consideración los parámetros farmacocinéticos individualizados.

A pesar de que el sistema no fue estable durante el tratamiento, el seguimiento de las concentraciones en valle nos permitió ajustar la dosis de acuerdo a una nueva situación y de esta forma evitar concentraciones tóxicas o subterapéuticas del fármaco.

Además, es de crucial importancia la posición de la bolsa colectora como se comentó en la sección de introducción.

Se necesitan más estudios para correlacionar cambios en el Vd en el mismo paciente con cambios en la anatomofisiología del SNC

In eight patients complete cure of the shunt infection was achieved. No relapse occurred during the two-year study. Two patients were infected with methicillin-resistant *S.aureus* following apparent eradication of their *S.epidermidis* infection. One patient died, but death could not be attributed to the shunt infection alone.

The dosage adjustments were performed using these individual parameters and in many cases doses of 5 mg a day or 5mg every 48 hours were required.

Vancomycin therapy was continued until daily CSF cell counts and cultures showed eradication of the infection. Except for patients 8 and 9 who were reinfected by a new organism, the duration of the treatment was from 10 to 20 days.

CONCLUSIONS

Because of intra-and interpatient variability, the empirical dose of Vancomycin cannot be relied upon. So dosing needs to be individualised by following CSF vancomycin concentrations.

Our proposal is to initiate the treatment with IVT doses not higher than 5 mg for infants and to use samples 12 and 24 or 48 hours post-dosing in order to perform the corresponding dosage adjustment taking into account the individualised pharmacokinetic parameters.

Although the system was not stable during treatment, the follow-up of trough concentrations enables us to adjust the dose according to the new situation and in this way to avoid toxic concentrations or subtherapeutic concentrations of the drug.

Moreover, it is of great importance the position of the collecting bag due to the comments made in the introduction section.

Further studies are necessary to correlate the changes in Vd within the same patient with changes in CNS anatomophysiology.

BIBLIOGRAFIA/BIBLIOGRAPHY

1. Nau R, Sörgel F, Prange HW. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 223-246.
2. Chowdhury MH, Tunkel AR. Antibacterial agents in infections of the central nervous system. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14:391-408.
3. Mc Gee SM, Kaplan SL, Mason EO. Ventricular fluid concentrations of Vancomycin in children after intravenous and intraventricular administration. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 138-139.
4. Schaad UB, Mc Cracken GH Jr, Nelson JD. Clinical pharmacology and efficacy of Vancomycin in pediatrics patients. *J Pediatr* 1980; 96:119-126.
5. Luer MS, Hatton J. Vancomycin administration into cerebrospinal fluid: A review. *Ann Pharmacother* 1993; 27:912-921.
6. Rodvold KA, Everett JA, Pryka RD, Kraus DM. Pharmacokinetics and Administration regimens of Vancomycin in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33:32-51.
7. Bayston R, Hart CA, Barnicoat M. Intraventricular Vancomycin in the treatment of ventriculitis associated with cerebrospinal fluid shunting and drainage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:1419-1423.
8. Ronat A, Geoffrey G. Cerebrospinal fluid shunt infections in children. *Pediatric Infect Dis J*. 1995; 14: 782-786.
9. Tomaszek DE, Powers SK. Treatment of Cerebrospinal fluid and Syringosubarachnoid shunt infection with systemic and intrathecal antibiotics. *Neurosurgery* 1985; 17: 327-328.
10. Grabb PA, Albright AL. Intraventricular Vancomycin induced cerebrospinal fluid eosinophilia: Report of two patients. *Neurosurgery* 1992; 30: 630-635.
11. Venkatesh B, Scott P, Ziegenfuss M. Cerebrospinal fluid in critical illness. *Critical Care and Resuscitation* 2000; 2: 42-54.
12. Lutsar I, Mc Cracken GH, Friedland RI. Antibiotic Pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1117-1129.